

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A23L 1/304, B01J 20/24</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/22266 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Juni 1997 (26.06.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05695 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. December 1996 (19.12.96) (30) Prioritätsdaten: 195 47 356.6 19. December 1995 (19.12.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH]; Rechenstrasse 37, CH- 9001 St. Gallen (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEISSER, Peter [CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014 St. Gallen (CH). PHILIPP, Erik [CH/CH]; Lehnstrasse 103, CH-9014 St. Gallen (CH). (74) Anwalt: HRABAL, Ulrich; Türk Gille Hrabal Leifert, Bruckn- erstrasse 20, D-40593 Düsseldorf (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: ADSORBENT FOR PHOSPHATE FROM AN AQUEOUS MEDIUM, PRODUCTION AND USE OF SAID ADSORBENT (54) Bezeichnung: ADSORBENS FÜR PHOSPHAT AUS WÄSSRIGEM MEDIUM, DESSEN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG (57) Abstract An adsorbent is proposed for phosphate from an aqueous medium, in particular for inorganic or nutrient-bound phosphate from body fluids or nutrients. <u>The adsorbent contains polynuclear beta-iron hydroxide stabilised by carbohydrates and/or humic acid.</u> (57) Zusammenfassung Adsorbens für Phosphat aus wässrigem Medium, insbesondere für anorganisches oder nahrungsmittelgebundenes Phosphat aus Körperflüssigkeiten oder Nahrungsmitteln, das durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure stabilisiertes polynukleares beta-Eisenhydroxid enthält.</p>		

Best Available Copy

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5 **Adsorbens für Phosphat aus wäßrigem Medium, dessen Herstellung und
Verwendung**

Die Erfindung betrifft ein Adsorbens für Phosphat aus wäßrigem Medium,
beispielsweise aus wäßrigen Lösungen. Es ist insbesondere als Adsorbens
10 für anorganisches und nahrungsmittelgebundenes Phosphat geeignet;
insbesondere als Präparat zur oralen Anwendung für die Prophylaxe und
die Behandlung des hyperphosphatämischen Zustands.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten treten bedingt durch die
Abnahme der glomerulären Filtrationsrate pathologisch erhöhte
15 Serumphosphatspiegel auf. Der damit einhergehende sekundäre
Hyperparathyreoidismus muß als eine der Ursachen für die Entstehung
einer renalen Osteopathie betrachtet werden. Normalerweise versucht
man, die Phosphatbilanz durch Dialyse, Gabe oraler Phosphatadsorber,
welche die Resorption der Nahrungsphosphate im Gastrointestinaltrakt
20 verhindern sollen, oder die Kombination beider Verfahren im
Gleichgewicht zu halten, wobei dies nach dem heutigen Stand der Technik
entweder zu wenig effizient, nicht kostengünstig oder mit
Nebenwirkungen behaftet ist.

25 So verursachen die als orale Phosphatadsorber eingesetzten Aluminium-
III-salze neben dem Dialyse-Enzephalopathie-Syndrom renale Osteopathie
und mikrozytäre Anämie. Bei Verwendung von Calciumsalzen treten häufig
Hypercalcämien in Verbindung mit Gefäß- und Weichteilverkalkungen sowie
gastrointestinale Beschwerden auf (Dialyse Journal 37, 1-40 (1991)).

30 Außerdem wurde in der DE 42 39 442 A1 die Verwendung von mit
polynuklearen Metalloxidhydroxiden modifizierten Adsorptionsmaterialien
vorgeschlagen, wobei die Verwendung der dort beschriebenen
wasserlöslichen Eisendextrane und -dextrine den Nachteil besitzt,
35 resorbierbar zu sein. Durch Verwendung vernetzter Polysaccharidträger
können Komplexe hergestellt werden, die wenig Eisen freisetzen. Der
Nachteil dieser Komplexe, die auf alpha-Eisenhydroxiden basieren, liegt
einerseits in den hohen Kosten der zu verwendenden vernetzten

Polysaccharidträger und andererseits in dem verbesserungsbedürftigen Phosphatadsorptionsvermögen.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von Adsorbentien für Phosphat aus wäßrigem Medium, insbesondere aus wäßriger Lösung. Die Adsorbentien sollen insbesondere für anorganisches und nahrungsmittelgebundenes Phosphat aus Körperflüssigkeiten, Speisebrei und Nahrungsmitteln geeignet sein, ein verbessertes
10 Phosphatadsorptionsvermögen aufweisen und einfach und kostengünstig herstellbar sein.

Es hat sich gezeigt, daß diese Aufgabe gelöst werden kann durch die einen Gegenstand der Erfindung bildenden Adsorbentien für Phosphat aus wäßrigem Medium, die durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure
15 stabilisiertes polynukleares beta-Eisenhydroxid enthalten. Die Adsorbentien sind insbesondere geeignet für die Adsorption von Phosphaten aus wäßrigen Lösungen, beispielsweise für die Adsorption von anorganischen und nahrungsmittelgebundenen Phosphaten.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat es sich gezeigt, daß polynukleares beta-Eisenhydroxid ein überlegenes Phosphatadsorptionsvermögen besitzt. Da polynukleares beta-Eisenhydroxid jedoch unter Strukturänderung altert, konnte es bisher für diesen Zweck nicht eingesetzt werden. Im Rahmen der Erfindung wurde
25 gefunden, daß eine Stabilisierung durch geeignete Verbindungen, insbesondere Kohlenhydrate und Humussäure erfolgen kann. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird davon ausgegangen, daß jedoch keine Komplexbildung mit den Kohlenhydraten stattfindet.

30 Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet das Verfahren zur Herstellung des durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure stabilisierten polynuklearen beta-Eisenhydroxids, das als Adsorbens oder in Adsorbentien für anorganisches und nahrungsmittelgebundenes Phosphat eingesetzt werden kann. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine
35 wäßrige Basenlösung mit einer wäßrigen, Chloridionen enthaltenden Lösung von Eisen-III-salz unter Bildung einer Suspension von braunem beta-Eisenhydroxid mit einem pH-Wert von über 3, beispielsweise 3 bis

10, vermischt. Man läßt die Suspension anschließend ruhen. In der Praxis kann die Suspension stehengelassen werden, beispielsweise während 1 bis 5 Stunden. Gelegentlich kann dabei kurz gerührt werden, beispielsweise kann in Abständen von jeweils 10 Minuten kurz
5 (beispielsweise 10 minütig) gerührt werden. Das erhaltene beta-Eisenhydroxid wird mit Wasser gewaschen. Dies kann beispielsweise durch Dekantieren, Filtrieren und/oder Zentrifugieren erfolgen. Die Wäsche wird solange durchgeführt, bis störende Anionen, beispielsweise Chloridionen entfernt sind. Man erhält ein feuchtes Produkt; dieses
10 wird nicht zur Trocknung gebracht. Das feuchte Produkt wird in Wasser aufgeschlämmt. Die Wassermenge ist nicht kritisch; bevorzugt wird so gearbeitet, daß der Eisengehalt der erhaltenen Suspension (berechnet als Fe) bis zu 6 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt 2 bis 6 Gewichtsprozent beträgt.

15 Als Alkalicarbonat- oder Alkalibicarbonatlösung kann beispielsweise Natriumcarbonat bzw. Natriumbicarbonat in wäßriger Lösung eingesetzt werden.

20 Als Eisen-III-salz können wasserlösliche Salze von beispielsweise anorganischen oder organischen Säuren eingesetzt werden; bevorzugt ist Eisen-III-chlorid.

25 Die Herstellung des β -Eisenhydroxids (Akaganeit) ist grundsätzlich im Stand der Technik bekannt und beispielsweise in der Literaturstelle U. Schwertmann, R. M. Cornell "Iron Oxides in the Laboratory", VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1991, Seiten 95 - 100 beschrieben. Aus wirtschaftlichen Gründen kann es bei der industriellen Herstellung des β -Eisenhydroxids enthaltenden Adsorptionsmittels erforderlich sein, das
30 Eisen quantitativ bei höheren pH-Werten auszufällen. Wie in der zuvor genannten Literaturstelle auf Seite 100 beschrieben wird, wird dabei auch Ferrihydrit ausgefällt. Solche Mischungen von β -Eisenhydroxid und Ferrihydrit können in der vorliegenden Erfindung ebenfalls als
35 Adsorptionsmittel verwendet werden und sind daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Zu der vorstehend erhaltenen Suspension werden ein oder mehrere Kohlenhydrate und/oder Humussäure gefügt. Bevorzugt werden wasserlösliche Verbindungen eingesetzt. Die Kohlenhydrate und/oder Humussäure können in fester Form zugesetzt werden, wobei sie sich in dem vorhandenen Wasser lösen können. Es ist jedoch auch möglich, wäßrige Lösungen von Kohlenhydraten zuzufügen.

Es ist bevorzugt, die Menge an Kohlenhydraten bzw. Humussäure so zu wählen, daß mindestens 0,5 g Kohlenhydrat oder Humussäure pro g Eisen (berechnet als Fe) zugesetzt werden. Der Eisengehalt sollte maximal 40 Gewichtsprozent betragen. Der maximale Gehalt an Kohlenhydraten und/oder Humussäure unterliegt keiner Begrenzung und wird in erster Linie durch wirtschaftliche Gründe bestimmt.

Als Kohlenhydrate können insbesondere lösliche Kohlenhydrate eingesetzt werden, wie verschiedene Zucker, z.B. Agarose, Dextran, Dextrin, Dextranderivate, Zellulose und Zellsulose-derivate, Saccharose, Maltose, Lactose oder Mannit.

Die erfindungsgemäß bereitgestellten Adsorptionsmaterialien aus unlöslichem stabilisiertem polynuklearem beta-Eisenhydroxid haben den Vorteil, daß sie neben einem hohen Phosphatbindungsvermögen wenig Eisen freisetzen und kostengünstig herzustellen sind.

Es kann zweckmäßig und bevorzugt sein, den erfindungsgemäßen Adsorbentien ein oder mehrere Calciumsalze zuzusetzen. Als Calciumsalze kommen beispielsweise Salze anorganischer oder organischer Säuren, insbesondere Calciumacetat, in Frage. Durch die Zugabe des Calciumsalzes wird das Phosphatbindungsvermögen erhöht, insbesondere bei höheren pH-Werten. Es ist besonders günstig, solche mit Calciumsalzen versehene Adsorbentien bei pH-Werten von mehr als 5 einzusetzen, da selbst dann das vollständige Phosphatbindungsvermögen beibehalten bleibt.

Es hat sich gezeigt, daß eine Zugabe von 400 mg bis 2 g, beispielsweise etwa 1 g Calciumsalz, insbesondere Calciumacetat pro g Eisen besonders günstig ist.

Die erfindungsgemäßen Adsorbentien können beispielsweise zur oralen Anwendung formuliert sein. Sie können als solche oder zusammen mit üblichen Arzneimittelzusätzen, wie üblichen Trägern oder Hilfsmitteln, formuliert werden. Beispielsweise kann eine Einkapselung erfolgen, wobei als Einkapselungsmittel übliche auf dem pharmazeutischen Sektor verwendete Materialien eingesetzt werden können. Es ist auch möglich, die Adsorbentien gegebenenfalls zusammen mit Hilfs- und Zusatzstoffen als Granulate, Tabletten, Dragées oder beispielsweise in Sachets abgefüllt, bereitzustellen. Die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Adsorbentien liegt beispielsweise bei 1 bis 3 g, vorzugsweise bei etwa 1,5 g Eisen.

Die erfindungsgemäßen Adsorbentien sind auch geeignet zur Verwendung zur Adsorption von nahrungsmittelgebundenem Phosphat; zu diesem Zweck können sie beispielsweise Nahrungsmitteln beigemischt werden. Hierzu können beispielsweise Formulierungen erstellt werden, wie sie vorstehend für Arzneimittel beschrieben wurden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

Zu 241,5 g Sodalösung ($d^{20} = 1,185 \text{ g/ml}$) werden im Verlauf von 30 min. unter Rühren (Flügelrührer) 275 g Eisen(III)-chloridlösung ($d^{20} = 1,098 \text{ g/ml}$) zugetropft. Die Suspension wird 2 Stunden stengelassen. Während dieser Zeit wird sechsmal 10 min. gerührt. Die entstandene Suspension wird nun unter Rühren mit 300 ml Wasser versetzt, 1 Stunde stengelassen und dann die überstehende Flüssigkeit abdekantiert. Dieser Vorgang wird fünfmal wiederholt.

Man erhält 208,3 g einer Suspension mit einem Eisengehalt von 4,8 % (komplexometrisch ermittelt).

Zu den 208,3 g obiger Suspension werden je 15 g Saccharose und Stärke zugegeben. Die Suspension wird sodann am Rotationsverdampfer bei 50°C eingengt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet.

Man erhält 47,2 g Pulver mit einem Eisengehalt von 21,2 %
(komplexometrisch ermittelt).

Beispiel 2

Bestimmung der Bindungskapazität des gemäß Beispiel 1 hergestellten
Materials für anorganisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung:

Zu 236 mg des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials (entsprechend
0,9 mmol Eisen) werden 10 ml Natriumphosphatlösung (13,68 g/l $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times$
12 H_2O) zugegeben (Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4). Nach Einstellen des
pH-Wertes von 3,0, 5,5 oder 8,0 läßt man die Suspension 2 Stunden bei
37°C reagieren. Danach wird die Suspension zentrifugiert, der Überstand
abdekantiert, mit destilliertem Wasser auf 25 ml aufgefüllt und dessen
Phosphorgehalt mittels eines Phosphor-Molybdän-Tests photometrisch
bestimmt.

Tabelle 1

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	-	-	11,16	28,43	100
5,5	0,78	1,99	10,38	26,44	93
8,0	2,9	7,39	8,26	21,04	74

Beispiel 3

Bestimmung der Bindungskapazität des gemäß Beispiel 1 hergestellten
Materials für anorganisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung
analog Beispiel 2, jedoch unter Zugabe von 10 ml Natriumphosphatlösung

mit 27,36 g/l $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ zu 236 mg des oben genannten Materials (Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,8):

Tabelle 2

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,8

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	1,67	4,26	9,49	24,17	85
5,5	2,57	6,54	8,59	21,89	77
8,0	4,24	10,8	6,92	17,63	62

Beispiel 4

Bestimmung der Bindungskapazität des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials für organisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung.

Zu 236 mg des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials (entspr. 0,9 mmol Eisen) werden 10 ml Glycerophosphatlösung (11,02 g/l Glycerophosphat Dinatriumsalz Pentahydrat) zugegeben (Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4). Nach Einstellen des pH-Wertes von 3,0, 5,5 oder 8,0 läßt man die Suspension 2 Stunden bei 37°C reagieren. Danach wird die Suspension zentrifugiert, der Überstand abdekantiert, mit destilliertem Wasser auf 25 ml aufgefüllt und dessen Phosphorgehalt nach Aufschluß des organisch gebundenen Phosphats und Fällung des anorganischen Phosphats mittels Lorenz-Reagens gravimetrisch bestimmt.

Tabelle 3:

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehen- den Lösung	mg Phosphat in der überstehen- den Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorp- tion in %
3,0	5,69	14,50	5,47	13,93	49
5,5	6,70	17,06	4,46	11,37	40
8,0	7,81	19,90	3,35	8,53	30

Beispiel 5

Bestimmung der Bindungskapazität des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials für organisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung:

Zu 236 mg des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials (entspr. 0,9 mmol Eisen) werden 10 ml Phytinsäurelösung (23,4 g/l Phytinsäure) zugegeben (Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4). Nach Einstellen des pH-Wertes von 3,0, 5,5 oder 8,0 läßt man die Suspension 2 Stunden bei 37°C reagieren. Danach wird die Suspension zentrifugiert, der Überstand abdekantiert, mit destilliertem Wasser auf 25 ml aufgefüllt und dessen Phosphorgehalt nach Aufschluß des organisch gebundenen Phosphats und Fällung des anorganischen Phosphats mittels Lorenz-Reagens gravimetrisch bestimmt.

Tabelle 4:

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehen- den Lösung	mg Phosphat in der überstehen- den Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorp- tion in %
3,0	2,57	6,54	8,59	21,89	77
5,5	3,12	7,96	8,04	20,47	72

8,0	3,68	9,38	7,48	19,05	67
-----	------	------	------	-------	----

Beispiel 6

Zu 208,3 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten Suspension wird 30,0 g Saccharose zugegeben. Die entstehende Suspension wird sodann am Rotationsverdampfer bei 50°C eingeeengt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität des entstehenden Materials erfolgt analog Beispiel 2:

Tabelle 5

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	-	-	11,16	28,43	100
5,5	-	-	11,16	28,43	100
8,0	1,12	2,84	10,04	25,59	90

Beispiel 7

Zu 208,3 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten Suspension wird 30,0 g Amylopectin zugegeben. Die entstehende Suspension wird sodann am Rotationsverdampfer bei 50°C eingeeengt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität des entstehenden Materials erfolgt analog Beispiel 2:

Tabelle 6

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	3,46	8,81	7,70	19,62	69
5,5	3,91	9,95	7,25	18,48	65
8,0	5,36	13,65	5,80	14,78	52

5

Beispiel 8

Zu 208,3 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten Suspension wird 30,0 g Weißdextrin (Amylum, Fa. Blattmann) zugegeben. Die entstehende Suspension wird sodann am Rotationsverdampfer bei 50°C eingengt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität des entstehenden Materials erfolgt analog Beispiel 2:

10

15

Tabelle 7

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	-	-	11,16	28,43	100
5,5	0,11	0,28	11,05	28,15	99
8,0	2,9	7,39	8,26	21,04	74

20

Beispiel 9

Zu 208,3 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten Suspension wird 30,0 g Humussäure (Fluka, Art.-Nr. 53860) zugegeben. Die entstehende Suspension wird sodann am Rotationsverdampfer bei 50°C eingeengt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität des entstehenden Materials erfolgt analog Beispiel 2:

Tabelle 8

Phosphatbindungsvermögen, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	0,89	2,27	10,27	26,16	92
5,5	2,46	6,25	8,70	22,18	78
8,0	2,79	7,11	8,37	21,32	75

Beispiel 10

Bestimmung der Bindungskapazität kommerziell erhältlicher Eisen(III)oxide für anorganisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung:

Zu der 50 mg Eisen entsprechenden Menge Eisen(III)oxid (entsprechend 0,9 mmol Eisen) werden 10 ml Natriumphosphatlösung (13,68 g/l $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$) zugegeben (Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4). Nach Einstellen des pH-Wertes von 3,0, 5,5 oder 8,0 läßt man die Suspension 2 Stunden bei 37°C reagieren. Danach wird die Suspension zentrifugiert, der Überstand abdekantiert, mit destilliertem Wasser auf 25 ml aufgefüllt und dessen Phosphorgehalt mittels eines Phosphor-Molybdän-Tests photometrisch

bestimmt.

Tabelle 9

Phosphatbindungsvermögen von Eisen(III)oxid zur Analyse, Fa. Merck, Deutschland, Fe-Gehalt 69,2 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	10,38	26,44	0,781	1,990	7
5,5	10,71	27,29	0,446	1,137	4
8,0	10,83	27,58	0,335	0,853	3

Tabelle 10

Phosphatbindungsvermögen von Eisen(III)oxidmonohydrat, Fa. Strem Chemicals, USA, Fe-Gehalt 61,5 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	9,71	24,73	1,451	3,696	13
5,5	10,49	26,72	0,670	1,706	6
8,0	10,38	26,44	0,781	1,990	7

Tabelle 11

Phosphatbindungsvermögen von Eisen(III)subcarbonat, Fa. Lohmann, Deutschland, Fe-Gehalt 59,3 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	8,93	22,74	2,232	5,686	20
5,5	9,82	25,02	1,339	3,412	12
8,0	10,16	25,87	1,004	2,559	9

Beispiel 11

Bestimmung der Bindungskapazitäten von α -, β - und γ -Eisenoxyhydroxiden für anorganisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung.

Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität erfolgt analog Beispiel 10:

Tabelle 12

Phosphatbindungsvermögen von α -Eisenoxyhydroxid (Goethit), hergestellt gemäß U. Schwertmann, R. M. Cornell, Iron Oxides in the Laboratory, VCH Weinheim, 64 (1991) Fe-Gehalt 59,7 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	4,352	11,09	6,808	17,34	61
5,5	4,464	11,37	6,696	17,06	60
8,0	4,576	11,66	6,584	16,77	59

Tabelle 13

Phosphatbindungsvermögen von β -Eisenoxyhydroxid (Akaganeit),
 hergestellt gemäß U. Schwertmann, R. M. Cornell, Iron Oxides in the
 Laboratory, VCH Weinheim, 95 (1991) Fe-Gehalt 52,2 %, Molverhältnis Fe
 : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	4,129	10,52	7,031	17,91	63
5,5	4,576	11,66	6,584	16,77	59
8,0	4,464	11,37	6,696	17,06	60

Tabelle 14

Phosphatbindungsvermögen von γ -Eisenoxyhydroxid (Lepidocrocit),
 hergestellt gemäß U. Schwertmann, R. M. Cornell, Iron Oxides in the
 Laboratory, VCH Weinheim, 81 (1991) Fe-Gehalt 54,4 %, Molverhältnis Fe
 : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	3,683	9,38	7,477	19,05	67
5,5	4,687	11,94	6,473	16,49	58
8,0	4,464	11,37	6,696	17,06	60

Beispiel 12

Bestimmung der Bindungskapazitäten von stabilisierten α -, β - und γ -Eisenoxyhydroxiden für anorganisches Phosphat aus einer wäßrigen Phosphatlösung. Zu den Eisenoxyhydroxiden aus Beispiel 11 wurden zur Stabilisierung Saccharose und Stärke im Gewichtsverhältnis Fe : Saccharose : Stärke = 1 : 1,5 : 1,5 zugegeben.

Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität erfolgt analog Beispiel 10:

Tabelle 15:

Phosphatbindungsvermögen von stabilisiertem α -Eisenoxyhydroxid (Goethit) Fe-Gehalt 20,6 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	3,906	9,95	7,254	18,48	65
5,5	4,018	10,23	7,142	18,20	64
8,0	4,241	10,80	6,919	17,63	62

Tabelle 16

Phosphatbindungsvermögen von stabilisiertem β -Eisenoxyhydroxid (Akaganeit) Fe-Gehalt 17,7 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	4,018	10,23	7,142	18,20	64
5,5	3,906	9,95	7,254	18,48	65
8,0	4,018	10,23	7,142	18,20	64

5

Tabelle 17

Phosphatbindungsvermögen von stabilisiertem γ -Eisenoxyhydroxid
(Lepidocrocit), Fe-Gehalt 20,0 %, Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

10

pH	mg Phosphor in der überste- henden Lösung	mg Phosphat in der überste- henden Lösung	mg Phosphor adsor- biert	mg Phosphat adsor- biert	Adsorp- tion in %
3,0	3,683	9,38	7,477	19,05	67
5,5	2,790	7,06	8,370	21,32	75
8,0	3,683	9,38	7,477	19,05	67

15

Beispiel 13

Bestimmung der Bindungskapazität eines Gemisches von Calciumacetat mit
dem gemäß Beispiel 1 hergestellten Material für anorganisches Phosphat
aus einer wässrigen Phosphatlösung:

20

Zu 5 g des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials mit einem Eisengehalt von 20,4 % werden 0,96 g Calciumacetat (Gehalt 93,5 - 94,5 %) zugegeben und gut vermischt. Die Bestimmung der Phosphatbindungskapazität des entstehenden Materials erfolgt analog Beispiel 2:

Tabelle 18

Phosphatbindungsvermögen,

Molverhältnis Fe : P = 1 : 0,4

pH	mg Phosphor in der überstehenden Lösung	mg Phosphat in der überstehenden Lösung	mg Phosphor adsorbiert	mg Phosphat adsorbiert	Adsorption in %
3,0	1,339	3,41	9,821	25,02	88
5,5	1,339	3,41	9,821	25,02	88
8,0	1,12	2,84	10,04	25,59	90

Beispiel 15

Das gemäß Beispiel 6 hergestellte Material wird mit Wasser in Suspension gebracht, 30 Minuten gerührt, zentrifugiert und die obere Phase abdekantiert. Dies wird solange wiederholt, bis kein Zucker mehr in der wässrigen Phase nachweisbar ist. Auf diese Weise konnten nach dem Auswaschen noch 1,8 % der eingesetzten Saccharose im Präparat nachgewiesen werden. Dies entspricht einem Verhältnis Fe : Saccharose = 15 : 1 im ausgewaschenen Material. Dies zeigt, daß der Zucker nicht komplexgebunden ist.

Beispiel 16

Zur Herstellung eines Standardrattenfutters mit 0,8 % Gesamtphosphorgehalt wurden die trockenen, pulverförmigen Einzelbestandteile nach intensiver Durchmischung in einen Zylinder gefüllt und zu Pellets gepreßt. Die Zusammensetzung des Futters nach Weender Analyse entsprach den Werten in nachfolgender Tabelle. Dabei verteilte sich der Gesamtphosphorgehalt auf 0,75 % organisch gebundenes und 0,05 % anorganisches Phosphat.

Parallel zu dieser Produktion wurde eine zweite Charge von denselben Ausgangsstoffen und nach gleicher Rezeptur hergestellt, wobei 3 % G/G des gemäß Beispiel 1 hergestellten Materials zusätzlich enthalten waren.

Von beiden Futtermittelchargen wurde nach Abschluß der Produktion und einer Lagerzeit von ca. 2 Monaten eine Analyse auf verfügbares Phosphat durchgeführt. Dabei konnte in der Kontrolle des nicht phosphatadsorberhaltigen Produktes ein Phosphatgehalt von 0,68 % entsprechend 84,5 % der eingesetzten Menge und im Prüfpräparat 0,50 % entsprechend 62,6 % der eingesetzten Menge wiedergefunden werden.

Die Differenz von 21,9 % entsprechend 1,75 mg P/g Futter entspricht bei 3 % Adsorbergehalt einem Bindungsvermögen von 1,9 mmol P/g Adsorber.

Ergebnis der Weender Futtermittelanalyse für das Kontrollpräparat ohne Adsorber:

Rohprotein	19,7 %
Rohfett	3,2 %
Rohfaser	5,4 %
Rohasche	6,5 %
Wasser	10,9 %
N - freie Extr.	54,3 %
Ca - Gehalt	1,2 %
P - Gehalt	0,8 %
Pellethärte nach Kahl	17,3

Patentansprüche

- 5
1. Adsorbens für Phosphat aus wäßrigem Medium, das durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure stabilisiertes polynukleares beta-Eisenhydroxid enthält.
 - 10 2. Verfahren zur Herstellung des Adsorbens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige Basenlösung mit einer wäßrigen, Chloridionen enthaltenden Lösung von Eisen-III-salz unter Bildung einer Suspension mit einem pH-Wert von 3 bis 10 vermischt, die
15 Suspension ruhen läßt, Waschen der erhaltenen Ausfällung mit Wasser, Suspendieren der noch feuchten Ausfällung in Wasser unter Bildung einer Suspension mit einem Eisengehalt von bis zu 6 Gew.-% und Zugabe von einem oder mehreren Kohlenhydraten und/oder Humussäure in einer derartigen Menge, daß der erhaltene Feststoff maximal 40 Gew.-% Eisen
20 enthält.
 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wäßrige Alkalicarbonat- oder Alkalibicarbonatlösung mit einer wäßrigen, Chloridionen enthaltenden Lösung von Eisen-III-salz unter
25 Bildung einer Suspension mit einem pH-Wert von über 6 vermischt, die Suspension ruhen läßt, Waschen der erhaltenen Ausfällung mit Wasser zur Entfernung der vorhandenen Chloridionen, Suspendieren der noch feuchten Ausfällung in Wasser unter Bildung einer Suspension mit einem
30 Eisengehalt von bis zu 6 Gew.-% und Zugabe von einem oder mehreren Kohlenhydraten und/oder Humussäure in einer derartigen Menge, daß der erhaltene Feststoff maximal 40 Gew.-% Eisen enthält.
 4. Verfahren und Adsorbens nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Eisen-III-salz Eisen-III-chlorid verwendet wird.
 - 35 5. Verfahren und Adsorbens nach Anspruch 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalicarbonat-, Alkalibicarbonat- und/oder Base Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat verwendet wird.

6. Adsorbens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das stabilisierte polynukleare beta-Eisenhydroxid erhältlich ist nach dem Verfahren von Anspruch 2, 3, 4 oder 5.
- 5 7. Verfahren und Adsorbens nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Kohlenhydrat Saccharose, Dextrin oder eine Mischung davon eingesetzt wird.
8. Verfahren oder Adsorbens nach einem der vorhergehenden Ansprüche, 10 dadurch gekennzeichnet, daß ein Calciumsalz zugesetzt wird.
9. Verwendung des Adsorbens nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 8 zur Adsorption von Phosphat aus wäßrigem Medium, insbesondere aus wäßrigen Lösungen. 15
10. Verwendung des Adsorbens nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 8 zur Adsorption von anorganischem und nahrungsmittelgebundenem Phosphat aus Körperflüssigkeiten.
- 20 11. Verwendung des Adsorbens nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 8 zur Adsorption von anorganischem und nahrungsmittelgebundenem Phosphat aus Magen-Darm-Inhalt.
- 25 12. Verwendung von durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure stabilisiertem polynuklearem beta-Eisenhydroxid, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Herstellung von Adsorbentien für anorganisches und nahrungsmittelgebundenes Phosphat aus Körperflüssigkeiten, insbesondere aus Magen-Darm-Inhalt bei gleichzeitiger Aufnahme von Nahrung. 30
13. Verwendung des Adsorbens nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 8 zur Adsorption von anorganischem und nahrungsmittelgebundenem Phosphat aus Nahrungsmitteln.
- 35 14. Verwendung von durch Kohlenhydrate und/oder Humussäure stabilisiertem polynuklearem beta-Eisenhydroxid, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Herstellung von Adsorbentien zur Beimischung zu Nahrungsmitteln.